

## **Posudek školitele na disertační práci ing. Lucie Lorkové**

### **Proteomické přístupy ke studiu nádorových onemocnění**

Disertační práce **ing. Lucie Lorkové** je výsledkem intenzivního šestiletého zapojení kandidátky do výzkumné práce Laboratoře klinické proteomiky a hmotnostní spektrometrie Ústavu patologické fyziologie 1. LF UK. Práce je vystavěna na třech článcích publikovaných v mezinárodních časopisech se souhrnným IF > 9.

Proteomika je relativně novým přístupem k popisu fyziologických a patologických procesů na molekulární úrovni. Cílem výzkumné práce Lucie Lorkové bylo aplikovat proteomické přístupy k řešení tří odlišných onkologicky orientovaných otázek či problémů a demonstrovat tak praktické možnosti současné proteomiky a její využitelnost v experimentální onkologii s přesahem do klinické praxe.

Dostatečně obsažný úvod k disertační práci je, plně v souladu s cílem práce, zaměřen především na technické aspekty proteomických analýzy a zahrnuje detailní popis i historii nástrojů proteomiky.

První experimentální část práce demonstruje translační aplikaci proteomiky jako nástroje k hledání klinicky využitelných diagnostických markerů ovarálního karcinomu. Diferenční proteomickou analýzou krevních sér pacientek a zdravých žen se podařilo identifikovat protein RBP4 jako potenciální diagnostický marker. Koncentrace RBP4 byla statisticky významně snížena v sérech pacientek s karcinomem ovária v porovnání se zdravými ženami. Kandidátka je první autorkou publikace s IF shrnující výsledky této práce.

Druhou a třetí část experimentálního těžiště předkládané disertační práce spojuje tématicky jedno nádorové onemocnění – lymfom z buněk pláštěvé zóny (MCL-mantle cell lymphoma) – relativně vzácný, ale nevléčitelný typ B-buněčného lymfomu. V rámci mezioborové spolupráce několika týmů byl (pomocí proteomických a jiných metod) odhalen molekulární mechanismus rezistence MCL na cytarabin. Tímto mechanismem je zásadní snížení exprese deoxycytidin kinázy nezbytné pro intracelulární aktivaci cytarabinu, ale i většiny ostatních nukleosidových antimetabolitů v buňkách MCL. Zde bych rád zdůraznil zásadní translační přesah této práce do klinické onkologie, protože tento poznatek by měl racionalizovat terapii rezistentních MCL směrem k jiným (než nukleosidovým) protinádorovým preparátům.

Třetí část práce využívá proteomické analýzy, tedy jakéhosi „molekulárního vyšetření“ buněk, k hledání nových zásahových míst k likvidaci rezistentních nádorových buněk. Zde je tento přístup aplikován na buňky MCL se získanou rezistencí k experimentální protinádorové molekule - cytokinu TRAIL. Práce demonstrovala, že pomocí proteomické analýzy lze v rezistentních nádorových buňkách identifikovat sekundární molekulární změny, které mohou být využity jako terapeutické cíle k selektivní likvidaci takových rezistentních buněk.

Kromě tří prací, na kterých je disertační práce založena, je třeba uvést, že se Lucie Lorková v našem týmu podílela jako spoluautorka na další (čtvrté) publikaci zaměřené na proteomickou analýzu myokardu při srdečním selhání.

Obhajovanou disertační prací, ale především svou precizní prací v laboratoři, demonstrovala Lucie Lorková schopnost rychle si osvojit a samostatně aplikovat rozsáhlý soubor proteomických metod, včetně instrumentálně i koncepčně náročné hmotnostní spektrometrie. Její práci tak mohu doporučit k obhajobě a udělení titulu Ph.D.

V Praze 2/8/2014

doc. RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.



Ústav patologické fyziologie 1. LFUK

U Nemocnice 5

120 00 Praha 2